

## Kasugamycin の亜急性毒性に関する実験的研究

石見 貞次・高橋政教・長利良子・柁木尚義

梶野ゆう子・曾根 賢・若井司郎

弘前大学医学部薬理学教室 (主任: 角田幸吉教授)

木 村 正 方

弘前大学医学部第一病理学教室 (指導: 佐藤光永教授)

(昭和 48 年 1 月 18 日受付)

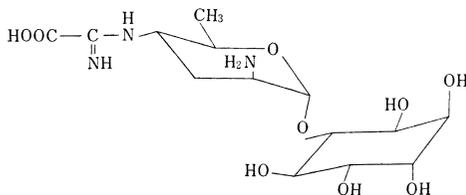
## I. 緒 言

Kasugamycin (以下, KSM と略) は 1964 年, 梅沢博士により発見された抗生物質で, 放線菌 *Streptomyces kasugaensis* から生産され, 化学構造上, KSM において初めて見いだされたアミノ糖 (Kasugamine) のアミノ基に側鎖が結合した部分, すなわち, アミジンカルボン酸を有することから, これが新規の抗生物質であるといわれてきたことは周知のとおりであり, 水溶液中では, 弱酸性低温で最も安定であり, 5°C, 6 週間後にも力価の変化を認めない<sup>2,4)</sup> という。

KSM は, いもち菌の発育を阻止することから, 稲熱病防除剤として用いられてきたが, その毒性が極めて低いこと, 抗菌スペクトル, 或いは, とくに非経口的使用に際して, それが尿路に高濃度に排泄されることから, 临床上, 主として泌尿器系疾患領域での *Pseudomonas* 感染症に対する効果が注目され, これについては多くの基礎的, 臨床的広範な研究報告がなされている<sup>1-10)</sup>。

我々は今回, 農薬としての KSM の長期使用からもたらされる被曝という問題から, その安全性を確認するため, マウス, ラットを用いて, KSM 混入飼料を 3~4 カ月間, 経口的に摂取させ, KSM の亜急性毒性試験を行ない, 2, 3 の成績を得たので報告する。

Fig. 1 Structure of kasugamycin



## II. 実験材料および実験方法

## 1. 被検試料

使用した KSM 塩酸塩は次のとおりである。分子式  $C_{14}H_{25}O_9N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ , M. W. = 431. 6, 力価 790 mcg/mg。

Table 1. Administration dose and animals used

Group	Dose of KSM (mg/kg)	Number of animals				Total
		Mouse		Rats		
		Male	Female	Male	Female	
Control	0	20	20	15	15	70
I	10	20	20	15	15	70
II	100	20	20	15	15	70
III	1,000	20	20	15	15	70
IV	10,000	20	20	15	15	70

## 2. 被検動物および KSM 投与量

雌雄の DD 系マウスおよび Wistar 系ラットを表 1 のように分飼し, 冷暖房空調, 室温 20°C および湿度 40% 前後に保たれた飼育室で, オリエンタル固型飼料と水とで飼養した。また, KSM 投与量は, これまでに報告されている LD<sub>50</sub> 値から勘案して, Table 1 に示すように, 最少投与量を 10 mg/kg, 最大投与量を 10,000 mg/kg とし, 対照群を含めて計 5 群とした。

## 3. KSM 混入飼料の調製

この飼料調製は次の要領で行なつた。すなわち, まずマウ, スラットそれぞれの 1 日摂餌量テストの結果, マウスでは 3.3 g/10 g body weight/day, ラットでは 15 g/103 g body weight/day という結果から算出し, マウスの場合には, KSM の最大投与量 (IV 群) として, KSM 3.3% 含有飼料を与えることとし, 以下, 順次希釈して III 群には 0.33%, II 群には 0.033%, I 群には 0.0033% KSM 含有飼料を調製した。同様にラットの場合には, 最大投与量としての IV 群には 7% 含有飼料を, 以下順次希釈して III 群には 0.7%, II 群には 0.077%, I 群には 0.007% のものをそれぞれ与えることとした。

## 4. 観察項目

- 1) 外見所見
- 2) 体重測定
- 3) 血液検査

(1) 赤血球および白血球数は型どおり Thoma 型計算

盤を、(2) Hb はヘモグロビンメーターをそれぞれ用いて測定した。

#### 4) 尿検査

色調、潜血試験、ケトン体、ブドウ糖、蛋白、pH については、ラプスティックス(Ames)を用いて測定した。

#### 5) 肝機能検査

##### (1) 血清 transaminase 活性

GOT, GPT は、いずれも標準操作法としての REIT-MAN-FRANKEL 法に基づいた STA-Test(Wako) により測定した。

##### (2) コリンエステラーゼ (以下、ChE と略)

ChE-Test(Wako) により測定し、その活性値単位を  $\mu\text{M}/50 \text{ l/hr}$  で表わした。

##### (3) 血清蛋白

日立屈折計により測定した。

##### (4) チモール混濁試験 (TTT) および硫酸亜鉛混濁試験 (ZST)

いずれもチモール・クンケルメーター 121 型(エルマ)によりそれぞれ測定した。

##### (5) アルカリ性フォスファターゼ(以下、ALP と略) フェニリン酸法に基づく Alkaline Phosphatase Test(Wako) を用いて測定した。

##### (6) 尿ウロビリノーゲン

ウロビリスティックス (Ames) により測定した。

#### 6) 腎機能検査

##### (1) 血中尿素窒素 (以下、BUN と略)

ユニグラフ法(Warner-Chilcott 社)により測定した。

##### (2) 血中無機リン

P-Test(Wako) を用いて測定した。

#### 7) 病理組織学的検索

KSM 投与後 1, 3 ヶ月の 2 回、各群マウス、ラットそれぞれ 2~6 匹を任意に選び、断頭致死させ、下記について検討した。

##### (1) 肝、腎、副腎の臓器重量測定

##### (2) 病理組織所見

肝、腎、副腎、胃、腸、脾、心、脳など 8 臓器について、型とおりの H・E 染色標本を鏡検し、その成績を比較検討した。

### III. 実験成績

#### 1. 外見所見

外見所見は毎朝、ほぼ定時刻、仔細に点検観察したが、ラット IV 群(♂, ♀)を除いては、全試験期間を通じてその他の群のマウス、ラットいずれの場合にも摂餌状況は良好であり、ほとんど異常はみられなかった。すなわち、第 IV 群雄性ラットの場合には、試験開始後、約 1 週間で急激な摂餌量の低下と体重の著減をきたすととも

Fig. 2 Increase ratio of body weight in male mice fed with KSM diet for 3 months

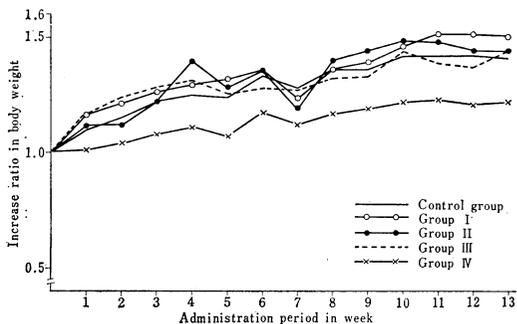
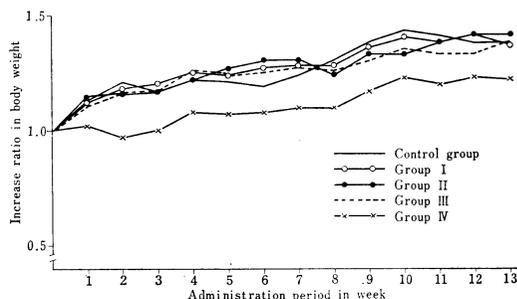


Fig. 3 Increase ratio of body weight in female mice fed with KSM diet for 3 months



に斃死例も出現、約 1 ヶ月後には生存例を見ることはできなかつた。

いつぼう、雌性ラットにおいても、開始後の一般状態の推移は雄性の場合とほぼ同様であつたが、全身的な侵襲度合いは雄性ラットほどは強くなく、全例が斃死したのは KSM 投与後、約 2 ヶ月であつた。

#### 2. 体重

体重測定は週 1 回(定日)定時刻に行ない、対照群動物の平均体重を 1 とし、被検動物群の体重平均増加比を求め、その変動推移を吟味した。

##### (1) マウス

第 I-III 群(♂, ♀)においては、全試験期間を通じて全く順調であつたが、第 IV 群(♂, ♀)の場合には、明らかな体重増加の抑制と停滞がみられた (Fig. 2, 3)。

##### (2) ラット

第 I-III 群(♂)では、対照群を若干上回る傾向がみられたが、前述のように第 IV 群(♂)では摂餌量不足から栄養不良状態を呈し、試験開始後、ほぼ 1 ヶ月で生存例は皆無となつた。いつぼう、第 I-III 群(♀)においては雌性ラットの場合と同様、体重増加の度合いは良好であつたが、第 IV 群(♀)においてはやはり著明な衰弱状態をきたし、約 2 ヶ月後に全例斃死した (Fig. 4, 5)。

Fig. 4 Increase ratio of body weight in male rats fed with KSM diet for 3 months

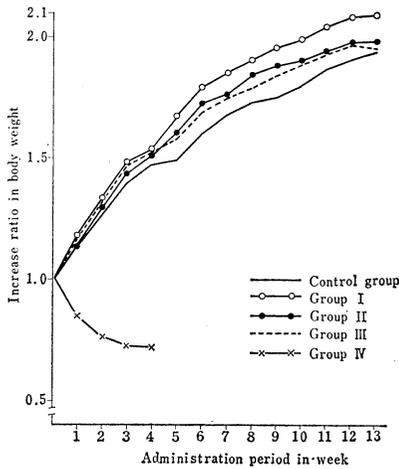
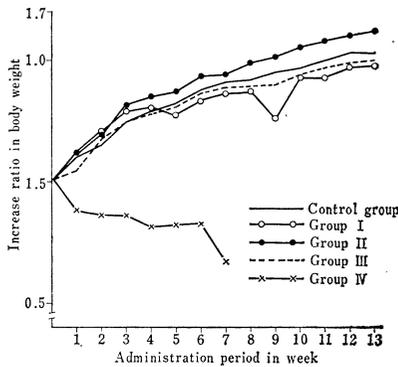


Fig. 5 Increase ratio of body weight in female rats fed with KSM diet for 3 months



3. 血液検査

各群動物から任意に3匹ずつ選んで屠殺し、その血球数(赤血球, 白血球), Hb を測定し、3例平均値をもつて KSM 投与の影響を比較観察した。

1) 赤血球数

(1) マウス

薬物投与1ヵ月目においては、第I-IV群(♂, ♀)では増加の傾向が、また、3ヵ月目においては、いずれも対照群より減少の傾向がみられた (Fig. 6)。

(2) ラット

雌雄いずれも1, 3ヵ月を通じて一定の傾向は認められなかった (Fig. 7)。

2) 白血球数

(1) マウス

1, 3ヵ月を通じて、とくに雄性マウスの場合に減少の傾向がみられた (Fig. 8)。

Fig. 6 Change in the red cell count in mice

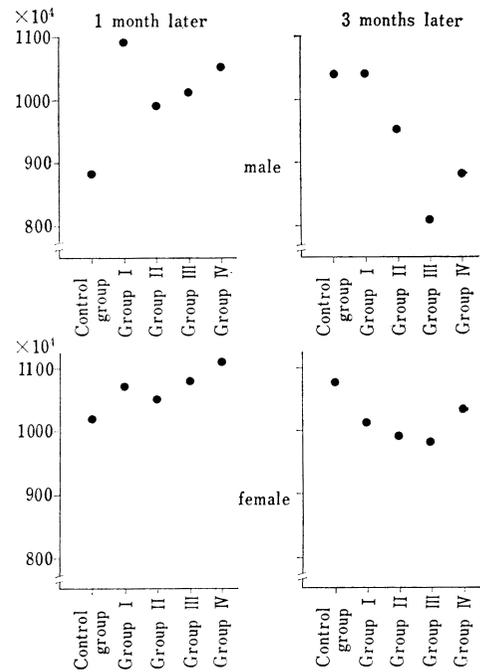
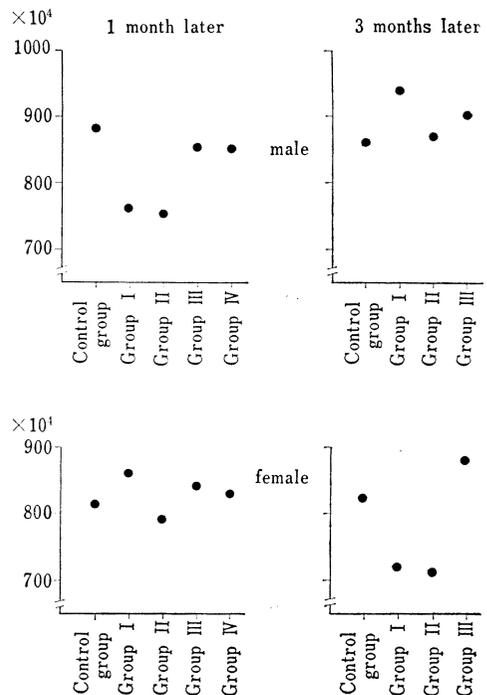


Fig. 7 Change in the red cell count in rats



(2) ラット

3ヵ月目、雄性ラットにおける増加と1ヵ月目、雌性ラットにおける減少傾向がみられた他には著変はみられ

Fig. 8 Change in the leucocyte count in mice

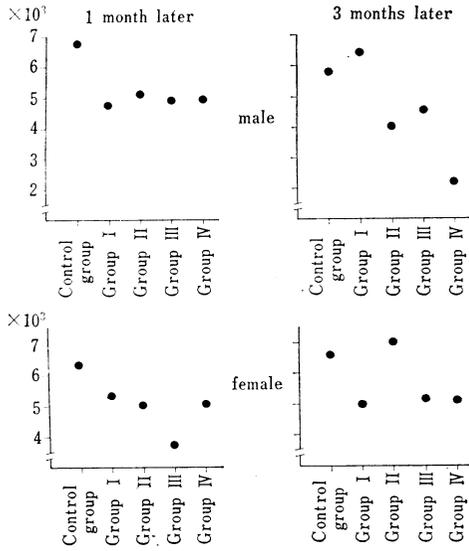


Fig. 9 Change in the leucocyte count in rats

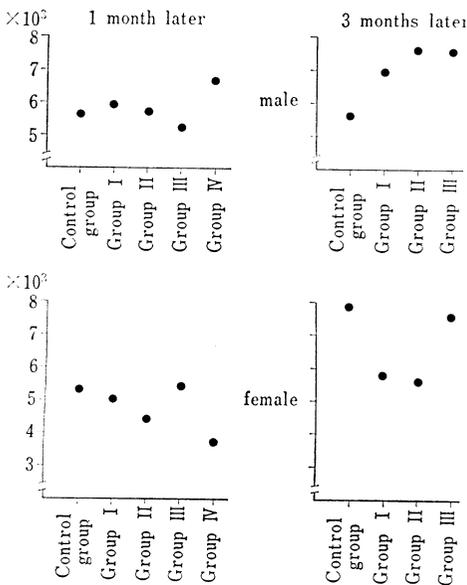


Fig. 10 Change in the hemoglobin concentration in mice

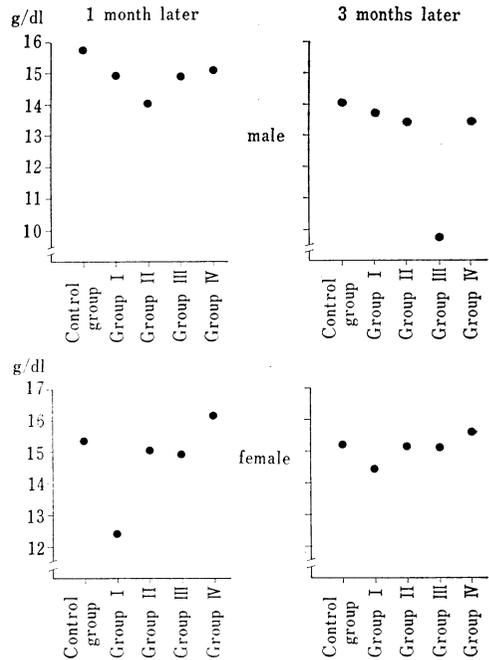
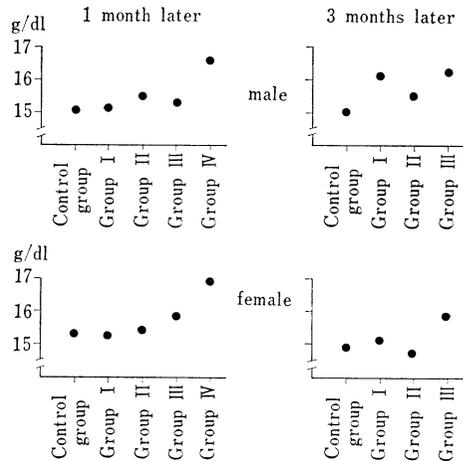


Fig. 11 Change in the hemoglobin concentration in rats



ない (Fig. 9)。

3) Hb

(1) マウス

雄性マウスにおいては1ヵ月目には第II群が、3ヵ月目には第III群がそれぞれ低下を示した。雌性マウスにおいては、1ヵ月目には第I群が著明な低下をみせたが、3ヵ月目では各群で著変はみられなかった (Fig. 10)。

(2) ラット

雌雄いずれも1, 3ヵ月を通じ軽度ながら増加傾向を

示した (Fig. 11)。

4. 尿検査

各群動物から任意に3~10匹ずつ選び出して24h尿を採集し、潜血試験、ケトン体、ブドウ糖、蛋白、pHおよびウロビリノーゲンなどの検査を行なった。この際、とくに尿蛋白を目標にチェックしてみたが、予期に反し、対照群動物においても陽性例のあることがわかったため、これに代わるものとして後述のBUN定量を行ない、KSMの腎に及ぼす影響をみることにした。尿検

査成績の概要は次のとおりである。

(1) マウス

雄性マウスの場合、第I群では1, 3ヵ月を通し異常はみられなかつたが、第II-IV群の1ヵ月目において、潜血陽性、ケトン体の少量認められるものが1例ずつみられただけで、3ヵ月目においても、ほとんど異常所見はなかつた。

いつぼう、雌性マウスにおいては1ヵ月目に第I, III群において、ケトン体の認められた例があつたが、この傾向は3ヵ月目、第II, III群においてやや強かつた。

(2) ラット

第IV群(8), 1ヵ月目において、潜血中等量が1例、ケトン体少量のものが1例あつた他には異常所見はなかつた。また、3ヵ月目では、第II群に潜血大量が1例、第II, III群にケトン体少量が各1例みられた。

いつぼう、雌性ラットの場合、1ヵ月目において第IV群でケトン体少量2例、3ヵ月目には第III群でケトン体少量出現例が1例であつた。なお、マウス、ラットを通してブドウ糖陽性例は皆無であつた。

5. 肝機能検査

1) 血清 transaminase

(1) マウス

まず、GOT についてみると、雄性マウスの第III, IV群で著明な上昇がみられたが、GPT においては、第III群

Table 2. Serum GOT and GPT measured in mice (Karmen unit)

Sex	Group	GOT		GPE	
		1 month later	3 months later	1 month later	3 months later
Male	Control	124.0 (100)	112.0 (100)	40.0 (100)	61.0 (100)
	I	124.0 (100)	133.0 (119)	45.0 (113)	60.5 (99)
	II	150.0 (121)	114.0 (102)	40.5 (101)	61.0 (100)
	III	150.0 (121)	174.0 (155)	57.0 (143)	49.0 (80)
	IV	168.0 (136)	158.0 (141)	42.5 (106)	42.0 (69)
Female	Control	214.0 (100)	123.0 (100)	41.5 (100)	32.0 (100)
	I	205.0 (96)	86.0 (70)	61.0 (147)	26.5 (83)
	II	183.0 (86)	151.0 (123)	41.5 (100)	26.0 (81)
	III	180.0 (84)	200.0 (163)	32.5 (78)	38.5 (120)
	IV	153.0 (72)	222.0 (181)	35.0 (84)	41.0 (128)

\* Numerals in parentheses show the per cent to each value measured.

の1ヵ月目で上昇したが、3ヵ月目には第III, IV群ともに低下している。

雌性マウスにおいては、第II, IV群、3ヵ月目におけるGOTの著明な亢進がみられた。GPTにおいては第I群の1ヵ月目および第III, IV群の3ヵ月目における軽度の亢進がみられた (Table 2, Fig. 12, 13)。

(2) ラット

雄性ラットでは、第II群1ヵ月目に軽度の低下が、しかし、第III群、3ヵ月目にはGOTの軽度の亢進がみられた。

GPTにおいては、第III群、1ヵ月目の低下が著明であつた。

いつぼう、雌性ラットでは、GOTの亢進したものは第I群、3ヵ月目であり、第II群、1ヵ月目には著明な低下をきたした。GPTにおいては第I, III群1, 3ヵ月

Fig. 12 Change in the level of serum GOT and GPT of male mice

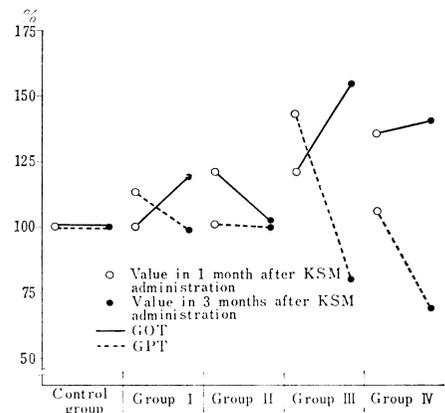


Fig. 13 Change in the level of serum GOT and GPT of female mice

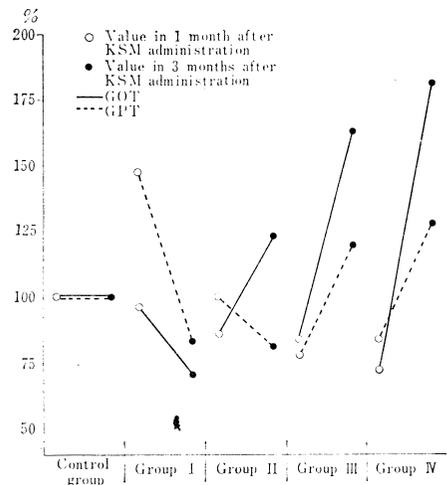
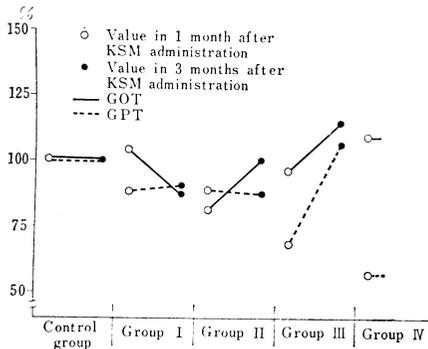


Table 3. Serum GOT and GPT measured in rats (Karmen unit)

Sex	Group	GOT		GPT	
		1 month later	3 months later	1 month later	3 months later
Male	Control	130 (100)	123.3 (100)	33.3 (100)	44.3 (100)
	I	135 (103.8)	107.0 (86.8)	29.3 (88.0)	39.8 (89.8)
	II	105 (80.8)	123.3 (100)	29.5 (88.6)	38.5 (86.9)
	III	125 (96.2)	140.7 (114.1)	22.5 (67.6)	47.0 (106.1)
	IV	142 (109.2)	—	18.8 (56.5)	—
Female	Control	152 (100)	95.0 (100)	44.5 (100)	36.7 (100)
	I	141 (92.8)	136.0 (143.2)	32.5 (73.0)	26.8 (73.0)
	II	115 (75.7)	107.0 (112.6)	30.8 (69.2)	35.8 (97.5)
	III	115 (102.0)	100.0 (105.3)	27.8 (62.5)	22.7 (61.9)
	IV	112 (73.7)	—	11.8 (26.5)	—

\* Numerals in parentheses show the per cent to each value measured.

Fig. 14 Change in the level of serum GOT and GPT of male rats



目および第II群1ヵ月目の低下が著明であつた (Table 3, Fig. 14, 15).

2) 血清 ChE

(1) マウス

雄性マウスにおいては、1ヵ月目で第I-N群いずれも著明な低下をきたしたが、3ヵ月目では各群とも、対照群値に近づいている。

いつぼう、雌性マウスでは著明な変動はみられなかつた (Table 4, Fig. 16).

(2) ラット

雄性ラットでは、1, 3ヵ月目における著明な亢進がみ

Fig. 15 Change in the level of serum GOT and GPT of female rats

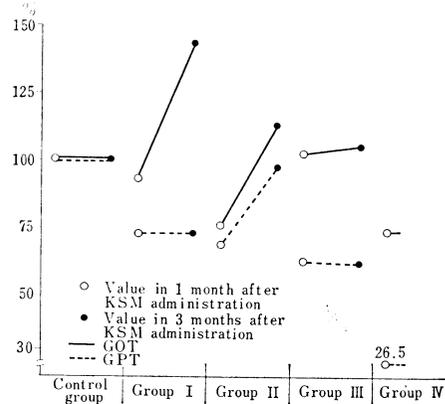


Table 4. Serum ChE-activity measured in mice ( $\mu\text{M}/50\lambda/\text{hr}$ )

Sex	Group	Month after KSM administration	
		1	3
Male	Control	27.0 (100)	19.8 (100)
	I	15.4 (57.0)	17.8 (89.9)
	II	14.4 (53.3)	21.6 (109.1)
	III	12.1 (44.8)	22.1 (111.6)
	IV	14.3 (53.0)	18.2 (91.9)
Female	Control	19.7 (100)	26.1 (100)
	I	23.5 (119.3)	26.7 (102.3)
	II	22.4 (113.7)	30.0 (114.9)
	III	20.6 (104.6)	28.3 (108.4)
	IV	20.6 (104.6)	26.9 (103.1)

\* Numerals in parentheses show the per cent to each value measured.

られた。また、雌性ラットでも第I-N群での亢進がみられた (Table 5, Fig. 17).

3) 血清蛋白

(1) マウス

雄性マウスにおいて、第I-N群1ヵ月目には著明な低下がみられたが、3ヵ月目にも、とくに第IV群マウスでは低下が著しい。いつぼう、雌性マウスでは、第II, IV群3ヵ月目での減少が著明であつた (Table 6, Fig. 18).

(2) ラット

雄性ラットでは、第II群の3ヵ月目、第III群の1, 3ヵ月目の低下および第IV群1ヵ月目の低下が著しく、雌性

Fig. 16 Change in serum ChE-activity of mice given the diet with KSM

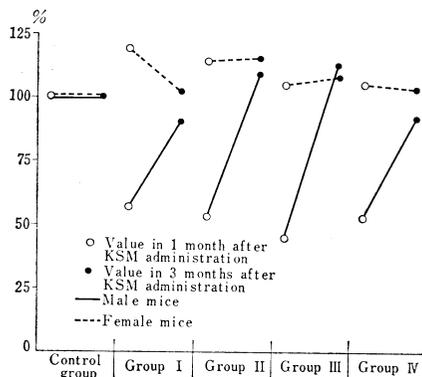


Fig. 17 Change in serum ChE-activity of rats given the diet with KSM

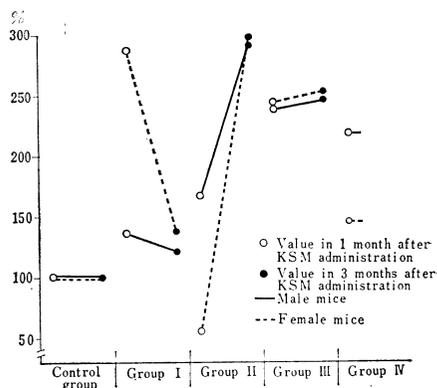


Table 5. Serum ChE-activity measured in rats ( $\mu\text{M}/50\lambda/\text{hr}$ )

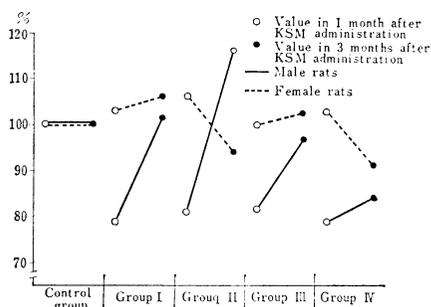
Sex	Group	Month after KSM administration	
		1	3
Male	Control	0.94 (100)	0.48 (100)
	I	1.29 (137.2)	0.58 (120.8)
	II	1.57 (167.0)	1.40 (291.7)
	III	2.25 (239.4)	1.18 (245.8)
	IV	2.05 (218.1)	—
Female	Control	1.55 (100)	0.47 (100)
	I	4.45 (287.1)	0.65 (138.3)
	II	0.86 (55.5)	1.40 (297.9)
	III	3.75 (241.9)	1.18 (251.1)
	IV	2.25 (145.2)	—

\* Numerals in parentheses show the per cent to each value measured.

Table 6. Serum protein level measured in mice (g/dl)

Sex	Group	Month after KSM administration	
		1	3
Male	Control	8.6	6.9
	I	6.8	7.0
	II	7.0	8.0
	III	7.0	6.7
Female	Control	6.6	6.6
	I	6.8	7.0
	II	7.0	6.2
	III	6.6	6.8
IV	6.8	6.0	

Fig. 18 Change in serum protein level of mice given the diet with KSM



ラットでは各群いずれも著差はない (Table 7, Fig. 19)。

4) TTT, ZST

TTT, ZST ともに対照群, 各群値は全て 3 単位以下であり, 雌雄ラット間での著明な変動はなく, 一定の成績は得られなかった (Table 8)。

5) ALP

雄性ラットでは, 第 I 群において軽度の亢進がみられたが, 第 II, III 群ラットでは著明な変動はみられなかった。いつぼう, 雌性ラットにおいても同様, 第 1 群ラッ

トでの亢進が著明であつた (Table 9, Fig. 20)。

6. 腎機能検査

1) BUN

マウスにおいては, 第 I-IV 群 (♂, ♀) とも, KSM の投与量に順じて BUN 高値を示しているが, ラットで

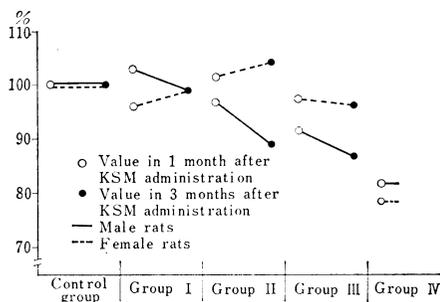
Table 7. Serum protein level measured in rats (g/dl)

Sex	Group	Month after KSM administration	
		1	3
Male	Control	7.45	7.33
	I	7.65	7.27
	II	7.25	6.53
	III	6.80	6.40
Female	Control	7.30	7.0
	I	7.0	6.93
	II	7.40	7.27
	III	7.10	6.80
	IV	5.75	—

Table 8. The test of thymol turbidity and zinc sulfate turbidity in rats (TTT: Maclagan unit ZST: Kunkel unit)

Sex	Group	TTT		ZST	
		1 month later	3 months later	1 month later	3 months later
Male	Control	0.3	0.87	2.25	2.3
	I	0.85	0.43	1.2	0.83
	II	0.2	0.3	1.85	1.47
	III	0.4	0.43	1.7	1.4
Female	Control	0.53	0.85	1.6	1.0
	I	0.33	1.07	0.9	2.8
	II	0.68	0.43	2.8	1.63
	III	0.35	0.5	1.6	1.8
	IV	0.08	—	1.1	—

Fig. 19 Change in serum protein level of rats given the diet with KSM



は、第 I, II 群で若干の高値がみられただけである (Table 10, Fig. 21)。

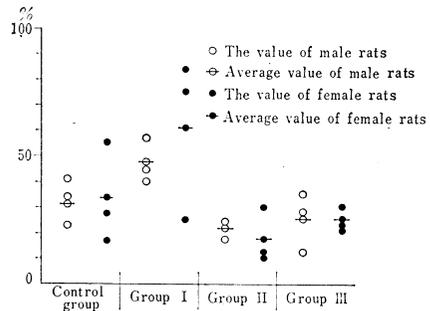
2) 血中無機リン

雌雄いずれのラットにおいても、第 II, III 群で増加がみられた (Table 11, Fig. 22)。

Table 9. ALP level of rats fed with KSM diet for 3 months (K-A unit)

Sex	Group	No. of case			Average
		1	2	3	
Male	Control	40.6	33.6	22.7	32.3
	I	44.7	39.6	56.7	47.0
	II	24.2	22.6	17.7	21.5
	III	35.0	13.4	28.2	26.2
Female	Control	28.2	56.4	17.2	33.9
	I	74.8	24.6	83.8	61.1
	II	29.6	11.0	13.4	18.0
	III	29.8	23.2	21.6	24.9

Fig. 20 Change in ALP level of rats fed with KSM diet for 3 months



7. 病理組織学的検索

1) 臓器 (肝, 腎, 副腎) の重量測定

血液検査, 肝機能検査を行なった被検動物について、これら臓器の重量測定を行ない、マウスは体重 10g, ラットは体重 100g 当たりの臓器重量比を算出して対照群値と比較し、KSM 投与の影響を検討した。

(1) マウス

a 雄性マウス

腎, 副腎に軽度の重量増加がみられた。すなわち、1 ヶ月目、腎においては第 III 群, 副腎においては第 II 群である。3 ヶ月目では、第 I 群においても腎, 副腎の増加がみられたが、有意の差はなかつた (Table 12, 13)。

b. 雌性マウス

1 ヶ月目では、第 I 群においても肝, 腎の増加, 第 IV 群においては副腎の増加がみられ、3 ヶ月目においては、第 I 群で肝, 腎の増加, 第 II 群での腎の増加がみられたが有意の差はなかつた (Table 14, 15)。

(2) ラット

a 雄性ラット

第 IV 群, 1 ヶ月目における肝, 腎の重量減少, 副腎に

Table 10. BUN level measured in mice and rats in 3 months after feeding by the diet with KSM

Sex Group	Male					Female				
	Control	I	II	III	IV	Control	I	II	III	IV
Mouse	22.0	30.0	35.0	40.0	30.0	20.0	22.0	25.0	30.0	35.0
Rat	20.0	23.3	25.0	19.0	—	23.7	23.7	24.3	20.2	—

(mg/dl)

Fig. 21 Change in BUN level of mice and rats fed with KSM diet for 3 months

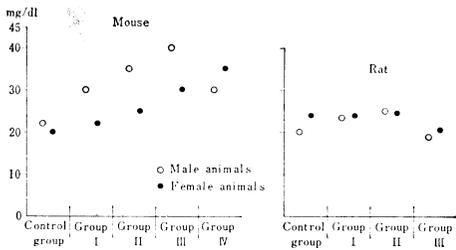


Fig. 22 Change in inorganic-P level of rats fed with KSM diet for 3 months

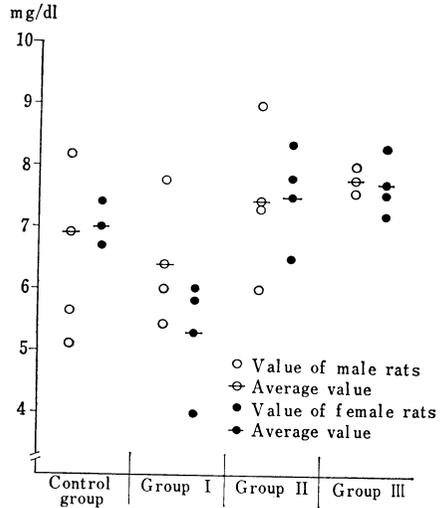


Table 11. Inorganic-P level of rats fed with KSM diet for 3 months.

Group	Sex No.	Male	Female
		Control	1: 8.15 2: 5.65 3: 5.10 Average: 6.90
I	1: 6.00 2: 7.75 3: 5.45 Average: 6.40	6.00 5.85 4.00 5.28	
II	1: 6.00 2: 7.35 3: 8.95 Average: 7.43	6.50 7.75 8.35 7.53	
III	1: 7.80 2: 8.00 3: 7.60 Average: 7.80	8.30 7.20 7.60 7.70	

における著明な増大がみられた。また、3ヵ月目では副腎の軽度の増量傾向がみられた (Table 16, 17)。

b 雌性ラット

1ヵ月目、腎においては第IV群で重量増加、副腎においては第III群で減少、第IV群で著明な増大がみられた。3ヵ月目、第III群での副腎の減少傾向がみられた (Table

18, 19)。

しかし、上述のいずれの臓器重量の増減変化も有意の差は認められなかった。

2) 病理組織所見

臓器重量測定に用いたマウス、ラットの各臓器を10%ホルマリンに浸漬、固定後、型どおりのH・E重染色を行なつて標本を作り鏡検した。

(1) マウス

1ヵ月目、第I-IV群マウスにみられた主な所見は、胃固有層における好中球を主体とする細胞浸潤であつた。しかし、同様な変化は対照群にもみられるので、KSMに特異な変化とはいえず、個体差が大きく影響しているものと推定される。しかし、いつぼうでは、KSM投与による急性胃炎の発現は否定できず、むしろ、この変化の起こる可能性を思わせる。

3ヵ月目において、雌雄とも第IV群ではほとんど変化は認められなかったが、むしろ、第I-III群において1ヵ月目の所見と同様、胃固有層への細胞浸潤がみられた。

他の臓器には著変はなかつた。

(2) ラット

Table 12. Weight shifting of the organs per 10 g body weight of male mice fed with KSM diet for 1 month

Group	No.	Oragn Body weight (g)	Liver (g)	Kidney (mg)		Adrenal (mg)
				L	R	
Control	1	23	0.63	81.7	77.4	1.1
	2	25	0.58	83.0	80.4	0.8
	3	21	0.53	62.1	64.3	1.7
	4	25	0.48	75.0	73.8	1.6
	5	26	0.55	61.2	65.0	1.7
	M	24		0.55±0.064	72.6±10.45	72.2±7.27
I	1	23	0.68	73.3	80.4	1.1
	2	30	0.60	63.8	69.5	0.8
	3	24	0.69	76.9	86.3	1.0
	4	29	0.61	73.8	82.8	1.4
	5	24	0.55	66.7	64.2	1.7
	M	26		0.63±0.064	70.9±5.44	76.6±9.37
II	1	25	0.56	72.8	78.8	2.6
	2	22	0.53	64.8	62.5	1.6
	3	25	0.56	70.0	76.4	1.4
	4	22	0.53	68.4	74.3	0.9
	5	24	0.58	76.7	76.9	1.9
	M	23.6		0.55±0.032	70.5±4.50	73.8±6.51
III	1	23	0.66	72.8	74.8	0.9
	2	25	0.58	83.4	86.6	1.2
	3	29	0.54	77.1	76.7	1.0
	4	26	0.54	66.0	67.3	1.0
	5	29	0.53	76.6	77.9	1.2
	M	26.4		0.57±0.064	75.2±6.39	76.77±6.92
IV	1	27	0.71	73.0	77.8	0.9
	2	23	0.59	70.9	69.1	1.3
	3	24	0.50	56.1	62.3	1.3
	4	25	0.54	74.6	83.8	1.4
	5	24	0.49	57.3	62.5	2.7
	M	24.6		0.59±0.10	66.4±8.95	71.1±9.51

\* M: Mean

1ヵ月目においては、第I-III群の雌雄いずれの場合にも異常所見は認められなかつたが、第IV群においては、腎に著明な変化がみられた。すなわち、皮質尿細管上皮の原形質の染色性の低下および原形質内好酸性顆粒の減少、ないし消失、さらに皮質尿細管腔の拡張が著明に認められた。明らかにKSMにより腎障害の現われていることが窺われる (Plate 1, 2)。

3ヵ月目においては、第I-III群の雌雄を通じ、胃、腸固有層への細胞浸潤がみられた他には特記すべき所見は認められなかつた。

#### IV. 考 按

##### 1. 体重について

第I-III群マウス、ラットの体重増加の推移は極めて順調であつたが、第IV群マウス(♂, ♀)では明らかにその抑制と停滞が、また、第IV群ラット(♂, ♀)では、KSM投与開始後に体重の急激、著明な減少がみられた。

KSM投与の際の摂餌量と体重の減少について、松崎ら<sup>1)</sup>は100 mg/kg程度でも8~12日後には軽度ながら体重の減少が、200 mg/kgでは5~6日頃から食欲不振、8~9日後では摂餌量も約50%減ずる。1,600 mg/kg投与では極めて著明な食欲不振と体重減少がみられ

Table 13. Weight shifting of the organs per 10 g body weight of male mice fed with KSM diet for 3 months

Group	No.	Organ Body weight (g)	Liver (g)	Kidney (mg)		Adrenal (mg)
				L	R	
Control	1	30	0.52	73.3	76.0	1.3
	2	30.5	0.59	77.1	74.4	0.7
	3	26	0.43	76.2	73.1	1.4
	4	32	0.50	78.1	84.4	1.3
	5	26	0.58	69.2	70.8	0.8
	M	28.9	0.52±0.071	74.8±3.6	75.7±5.21	1.1±0.34
I	1	27	0.69	91.9	92.2	1.7
	2	28.5	0.95	78.3	89.5	1.9
	3	29	0.50	81.7	81.7	1.7
	4	26	0.50	69.6	77.7	1.2
	5	33	0.56	73.3	76.7	1.5
	M	28.7	0.50±0.247	79.0±8.59	83.6±6.98	1.6±0.27
II	1	26.5	0.59	66.4	77.0	1.7
	2	31	0.55	81.0	88.4	1.3
	3	28	0.47	75.4	81.1	1.3
	4	30	0.52	66.7	66.7	1.2
	5	25	0.54	84.4	84.0	1.6
	M	28.1	0.53±0.055	74.8±8.18	79.4±8.25	1.4±0.25
III	1	26.5	0.40	61.1	59.3	0.8
	2	29.5	0.46	59.7	57.3	1.7
	3	29	0.44	78.6	70.7	2.3
	4	28.5	0.50	38.6	80.7	0.9
	5	25.5	0.47	64.3	62.8	1.4
	M	27.8	0.45±0.045	60.5±14.35	66.1±9.61	1.4±0.62
IV	1	23	0.48	51.3	57.4	2.4
	2	26	0.56	71.5	75.8	1.5
	3	28	0.52	73.9	81.1	1.4
	4	21.5	0.40	72.6	80.0	1.2
	5	23	0.44	48.7	57.8	1.3
	M	24.3	0.48±0.07	63.6±12.48	70.4±11.87	1.6±1.23

\* M : Mean

たとい、また、梅沢<sup>2)</sup>はラットで 1,600 mg/kg 投与の場合、その 2 日目からすでに著明な食欲不振、体重減少を認め、500 mg/kg では 4~5 日後から同様な所見が、13 日後には 20~30% の体重減少をきたすといっている。今回の我々の成績においても、とくにラット第 IV 群<sup>3)</sup>(♂, ♀) で急激な体重の減少がみられたが、明らかに KSM に因る極度の食欲不振が原因と思われる。

KSM による食欲不振などの副作用については、従来から指摘されてきたところであるが、これについては古屋ら<sup>3)</sup>の詳細な報告がある。すなわち、KSM の副作用については、KSM の投与量と食欲不振、嘔気、嘔吐な

どとの関係は有意の相関関係にあるとし、食欲不振を強く訴えた 6 名の患者胃液中の KSM 濃度測定の結果、KSM は胃液中には全く移行していなかつたことから、これらの副作用は KSM の胃粘膜に対する直接的作用ではなく、中枢性の反応であろうと推測している。

しかし、松崎ら<sup>4)</sup>によれば、KSM 経口投与 1 h 後の臓器内分布成績からみると、その 80~94% は吸収されずに胃、腸内に残存すること、また、 $1 \times 10^{-3}$  以上の高濃度では平滑筋臓器弛緩、運動抑制がみられたことを報告している。我々が行なつた今回の肉眼的剖見所見でも、小腸、大腸部において消化不良症候、腸管内黒便、

Table 14. Weight shifting of the organs per 10g body weight of female mice fed with KSM diet for 1 month.

Group	Organ		Liver (g)	Kidney (mg)		Adrenal (mg)
	No.	Body weight (g)		L	R	
Control	1	27	0.56	59.3	61.7	2.2
	2	25	0.66	59.0	54.0	3.4
	3	25	0.50	57.0	60.4	4.0
	4	22	0.55	57.7	59.1	4.3
	5	22	0.48	57.7	56.1	4.3
	M	24.2	0.55±0.08	58.1±0.97	59.0±3.3	3.6±0.89
I	1	23	0.68	77.0	71.6	4.2
	2	23	0.68	68.1	73.1	3.1
	3	29	0.59	58.6	62.1	3.6
	4	25	0.58	54.6	56.2	3.2
	5	25	0.84	72.4	67.4	3.8
	M	25	0.67±0.105	66.1±9.37	66.1±6.99	3.6±0.46
II	1	23	0.57	69.1	71.7	4.8
	2	22	0.69	56.8	55.7	4.3
	3	23	0.53	45.9	48.1	3.7
	4	27	0.71	65.6	73.0	4.1
	5	24	0.48	53.8	57.3	3.6
	M	23.8	0.60±0.105	58.2±2.22	61.2±8.74	4.1±0.49
III	1	24	0.53	59.6	60.2	4.2
	2	23	0.70	58.9	61.3	4.1
	3	31	0.47	60.5	61.5	3.1
	4	27	0.45	48.9	50.9	4.1
	5	24	0.55	58.3	67.7	4.4
	M	25.8	0.54±0.105	57.2±4.74	60.3±6.04	4.0±0.52
IV	1	20	0.53	60.0	62.0	5.0
	2	20	0.53	70.0	59.5	5.5
	3	23	0.46	47.8	54.6	3.1
	4	24	0.50	51.9	55.8	4.0
	5	22	0.55	53.9	52.2	4.6
	M	21.8	0.51±0.045	56.7±8.63	56.8±3.92	4.4±0.94

\* M: Mean

或いは腸管の弛緩を呈するものがみられ、また、病理組織所見においても胃、腸固有層への好中球を主とする細胞浸潤が著明であつた。西浦<sup>9)</sup>によれば、KSMの経口連続投与の臨床的研究から、その尿中排泄 KSM 濃度が遅延曲線を示したことから、KSMの吸収がさうとう下部の腸管で行なわれるのではないかと推論している。

TAKEUCHI *et al.*<sup>6)</sup>によれば、水溶性塩基性抗生物質は一般に腸管を通しての吸収はないといわれるが、マウスに KSM 100 mg/kg を経口投与してその尿中濃度を測つたところ、5分後には 13.5 mcg/ml、1h 後には 140 mcg/ml の尿中排泄濃度を認めたことから、他の抗

生物質 (SM, KM, NM および VM) と比較してみても、KSM の場合、経口投与による吸収が特徴的であり、これは KSM の弱塩基性に基づくものであらうとしている。

以上の諸家の報告から考察し、きわめて低毒性といわれる KSM であつても、大量の経口投与によつては、それが胃、腸管粘膜を刺戟して消化管障害を起し、栄養吸収不全を惹起するものと考えられる。

## 2. 血液について

赤血球についてみると、マウスでは KSM 投与後1ヵ月で各群での赤血球の増加を、3ヵ月ではその減少がみ

Table 15. Weight shifting of the organs per 10 g body weight of female mice fed with KSM diet for 3 months

Group	No.	Organ Body weight (g)	Liver (g)	Kidney (mg)		Adrenal (mg)
				L	R	
Control	1	28	0.58	78.6	85.0	2.9
	2	24	0.65	61.7	63.8	4.2
	3	27	0.49	59.6	56.3	3.3
	4	27.5	0.48	55.6	57.1	2.7
	5	30	0.52	56.7	56.3	1.7
	M	27.3	0.54±0.078	62.4±9.35	63.7±12.32	3.0±0.92
I	1	24	0.65	69.6	68.3	3.3
	2	24	0.63	76.7	77.1	3.3
	3	24.5	0.53	65.7	75.1	2.9
	4	27	0.63	92.6	89.3	2.6
	5	21	0.65	76.7	77.6	2.2
	M	24.1	0.62±0.06	76.3±10.29	77.5±7.58	2.9±0.48
II	1	26	0.56	63.5	62.7	2.9
	2	26.5	0.48	61.9	60.8	2.3
	3	26	0.64	69.2	72.7	3.1
	4	25.5	0.45	66.7	70.2	2.6
	5	28	0.56	73.9	83.9	2.2
	M	26.4	0.54±0.084	67.0±4.77	70.1±9.21	2.6±0.39
III	1	28	0.54	64.3	62.5	2.2
	2	25	0.44	60.0	64.0	2.4
	3	24	0.46	57.1	59.2	2.5
	4	23	0.50	74.8	84.8	2.6
	5	25	0.54	74.8	73.2	2.6
	M	25	0.50±0.055	66.2±8.26	68.7±10.38	2.5±0.2
IV	1	24.5	0.58	74.7	72.7	3.3
	2	21	0.48	60.0	57.6	2.6
	3	21	0.48	60.5	67.2	1.9
	4	28	0.34	41.1	45.4	1.4
	5	24	0.50	65.4	65.8	2.7
	M	23.7	0.48±0.09	60.3±12.27	61.7±10.67	2.4±0.75

\* M : Mean

られた。しかし、ラットの場合には一定の変動はみられなかった。

白血球についてみると、マウスでは KSM 投与 1, 3 ヶ月後にいずれも減少をみせたが、ラットでは一定の傾向はみられない。

Hb については、マウスでは一定の変動はないが、ラットでは 1, 3 ヶ月後での増加、或いはその傾向がみられた。

以上、今回の我々の成績では、KSM 投与による血液への影響において一定の成績を得ることはできなかった。

文献を按ずると、ラットに KSM の 1,600 mg/kg という大量投与による赤血球減少と白血球増加をみとめている<sup>1,2)</sup>が、中等量の 200 mg/kg 程度、30, 100 日間投与においても赤血球および白血球数、Hb、血液像には異常は認められなかった<sup>1)</sup>ことを報告している。さらに松崎ら<sup>4)</sup>は、20% KSM 溶液以下では、うさぎの凝血能にも影響を与えず、0.1~0.8% 程度では溶血性も全くないという。すなわち、KSM の大量長期投与以外は、造血臓器、骨髄などには病理組織的障害を与えないといわれてきていることなどと併せ勘案すると、KSM 投与による血液障害が起こる可能性は極めて少ないといえよう。

Table 16. Weight shifting of the organs per 100 g body weight of male rats fed with KSM diet for 1 month

Group	No.	Organ Body weight (g)	Liver (g)	Kidney (g)		Adrenal (mg)	
				L	R	L	R
Control	1	329	5.47	0.38	0.38	7.45	6.38
	2	352	4.35	0.35	0.36	9.52	7.81
	M	340.5	4.91	0.37	0.37	8.49	7.09
I	1	353	3.81	0.37	0.36	6.66	5.67
	2	346	3.71	0.33	0.35	5.06	5.06
	M	349.5	3.76	0.35	0.36	5.86	5.37
II	1	354	4.11	0.38	0.37	7.91	7.06
	2	302	3.72	0.38	0.38	6.62	5.96
	M	328	3.92	0.38	0.38	7.27	6.51
III	1	396	4.03	0.37	0.35	6.57	5.68
	2	329	3.80	0.41	0.40	6.84	5.47
	M	361	3.92	0.39	0.38	6.71	5.55
IV	1	127	3.62	0.91	0.91	14.17	15.36
	2	111	2.97	1.26	1.35	18.47	18.01
	M	119	3.30	1.09	1.13	16.17	16.69

\* M : Mean

### 3. 尿所見

KSM 投与後 1, 3 ヶ月を通し、マウス、ラットいずれの場合にも強い異常所見はみられず、僅かに潜血陽性とケトン体少量がそれぞれ数例ずつであり、糖陽性は皆無、また、尿 pH においてもほとんど異常は見られなかった。

2, 3 の報告によれば、KSM 200 mg/kg 30 日、100 日間皮下注射によつても尿異常所見は認められず<sup>1)</sup>、また、1,000 mg/kg および 5,000 mg/kg という大量皮下注射したラットの 24 h 尿では、尿潜血、糖、蛋白が出現し、これは KSM 投与量にほぼ比例して増加する<sup>2)</sup>という。

今回の成績で、潜血、ケトン体陽性例が若干認められたが、予期に反し、尿検査からは著明な変化をみることはできなかった。

### 4. 肝機能について

数種の肝機能検査を行ない、KSM 投与の影響をみた。まず、GOT においては投与後 3 ヶ月でのマウスにおける上昇、また、ラットの場合には、第 I 群 3 ヶ月値が著明な上昇を示したが、他の群では対照値にほぼ近いが、または、それより低下していた。

GPT においては、マウス、ラットいずれの場合にも一定の成績は得られなかった。

ChE 活性については、マウスの第 I-IV 群 (♂)、1 ヶ

月目でかなりの低下がみられたが、3 ヶ月目には対照値に近づく。雌性マウスでは大きな変動はみられなかった。いつぼう、ラットでは雌雄いずれも ChE 活性の上昇がみられた。

ALP については、ラットの 3 ヶ月目についてだけ検討したが、第 I 群 (♂, ♀) において軽度の上昇がみられただけで、第 II, III 群 (♂, ♀) ともに対照値と変わりなかった。

血清蛋白についてみると、マウス、ラットいずれも雌性の場合には著しい影響は見られなかったが、雄性動物の場合にはかなりの変動がみられた。すなわち、マウスにおいては KSM 投与 1 ヶ月後の著明な減少、そして、その度合いは KSM のほぼ投与量に従う。第 I, II 群は 3 ヶ月後に回復をみせるが、第 III, IV 群では減少状態を続ける。いつぼう、ラットの場合にも、第 I-IV 群へと KSM 投与量が多くなるにつれ、血清蛋白の明らかな減少がみられる。

KSM の肝機能への影響について、松崎<sup>3)</sup>はラットに 200 mg/kg 30 日間投与しても GPT, ALP には異常はないが、1,600 mg/kg (7-9 日間注射) では、S-GPT, S-ALP のごく軽度の上昇をみたとし、梅沢<sup>2)</sup>も 500 mg/kg を犬に毎日筋注したが、GOT, GPT には異常はなかった。また、ラットに 1,600 mg/kg 8 日間筋注した結

Table 17. Weight shifting of the organs per 100g body weight of male rats fed with KSM diet for 3 months

Group	No.	Body weight (g)	Liver (g)	Kidney (g)		Adrenal (mg)	
				L	R	L	R
Control	1	510	3.31	0.41	0.42	5.88	5.30
	2	412	3.27	0.30	0.32	4.61	4.61
	3	460	3.72	0.35	0.34	5.44	4.78
	4	386	3.24	0.31	0.31	4.92	4.92
	5	464	3.54	0.35	0.35	4.31	3.66
	6	377	3.29	0.36	0.39	4.51	4.51
	M	435	3.40 ± 0.195	0.35 ± 0.045	0.36 ± 0.055	4.95 ± 0.605	4.63 ± 0.551
I	1	417	3.13	0.35	0.32	6.72	6.72
	2	472	3.14	0.38	0.35	5.72	4.87
	3	433	3.14	0.35	0.35	4.85	5.54
	4	453	3.06	0.33	0.33	7.06	7.06
	5	483	3.21	0.31	0.31	5.38	5.38
	6	406	3.33	0.35	0.36	5.17	4.93
	M	444	3.17 ± 0.095	0.35 ± 0.032	0.34 ± 0.032	5.82 ± 0.886	5.75 ± 0.927
II	1	428	3.51	0.35	0.34	5.84	6.08
	2	417	3.21	0.36	0.35	6.24	5.60
	3	429	3.21	0.38	0.38	5.86	5.82
	4	370	3.12	0.31	0.33	5.68	5.68
	5	489	3.25	0.38	0.40	5.52	6.14
	6	447	3.24	0.41	0.44	6.04	5.59
	M	430	3.26 ± 0.135	0.37 ± 0.045	0.37 ± 0.055	5.86 ± 0.233	5.82 ± 0.220
III	1	429	3.21	0.35	0.35	5.36	5.83
	2	383	3.60	0.39	0.39	7.05	3.13
	3	402	3.26	0.34	0.34	6.72	7.46
	4	427	3.47	0.34	0.35	4.92	5.62
	5	355	3.48	0.41	0.42	5.92	5.35
	6	392	3.18	0.37	0.36	5.10	4.59
	M	398	3.37 ± 0.176	0.37 ± 0.045	0.37 ± 0.045	5.85 ± 0.881	5.33 ± 1.433

\* M : Mean

果、血清蛋白は減少したが、GOT, ALP には異常はないといっている。また、臨床的には大越ら<sup>7)</sup>、高安ら<sup>8)</sup>は尿路感染症患者に KSM を投与したが、肝機能障害はみられない。また、古屋ら<sup>9)</sup>も臨床例 42 例で調査した限り GOT, GPT など肝機能障害は 1 例もないと報告している。

しかし、今回の成績から、1) マウスの第 II-IV 群における GOT の上昇、ラットにおいては第 III 群、3 ヶ月目の上昇、2) マウスの第 I-IV 群における GPT の上昇、3) マウスの第 I-IV 群、1 ヶ月目における ChE 活性の低下、4) KSM の投与量に比例して血清蛋白の減少が強まることなどの諸成績から考察し、マウス、ラットにおいて KSM を比較的長期に投与すれば、肝実質障害がも

たらされることが予測され、その際の KSM 投与量限界は 100 mg/kg 程度と推測される。

#### 5. 腎機能について

雌雄いずれのマウスの場合にも、KSM 投与量にほぼ比例して BUN は高値を示し、また、雄性ラットの第 I, II 群でも軽度の上昇をみせている。しかし、雌性ラットでは著明な変動はみられなかつた。

血清無機リンにおいては、雌雄いずれのラットにおいても、第 II, III 群で軽度の増加がみられた。

KSM と BUN との関連については、松崎ら<sup>11)</sup>はラットで 200 mg/kg (30 日間) 投与で BUN の上昇を、梅沢<sup>12)</sup>は 500 mg/kg (毎日) を投与した場合、13 日後の検査で BUN の上昇と腎肥大を、さらに 1,600 mg/kg (8

Table 18. Weight shifting of the organs per 100 g body weight of female rats fed with KSM diet for 1 month

Group	No.	Oragan Body weight(g)	Liver (g)	Kidney (g)		Adrenal (mg)	
				L	R	L	R
Control	1	228	4.17	0.35	0.35	14.69	17.1
	2	225	3.96	0.36	0.36	14.22	14.44
	M	226.5	4.07	0.36	0.36	14.46	15.77
I	1	270	3.67	0.35	0.33	11.85	11.85
	2	198	3.66	0.35	0.35	12.62	14.65
	M	234	3.67	0.35	0.34	12.24	13.25
II	1	247	4.19	0.35	0.35	13.16	11.74
	2	215	3.79	0.37	0.42	13.02	13.02
	M	231	3.99	0.36	0.39	13.09	12.38
III	1	239	3.62	0.34	0.34	11.72	7.74
	2	202	3.54	0.35	0.35	9.41	9.41
	M	220.5	3.58	0.35	0.35	10.57	8.58
IV	1	97	3.87	1.03	1.19	26.29	24.74
	2	130	3.15	0.58	0.62	18.85	19.23
	M	113.5	3.51	0.77	0.91	22.57	16.99

M : Mean

日間) 投与でも BUN の上昇を, また, 高安<sup>8)</sup>も尿路感染症例において BUN の上昇を, 北本ら<sup>9)</sup>は, マウスに 5,000 mg/kg を筋注するとき, BUN 上昇を認め, また Y. UEDA<sup>10)</sup> はラットに 200 mg/kg (3 週間) を投与したとき, 対照に比較して KSM 投与群では, 有意の BUN の上昇がみられたと報告し, KSM の明らかな腎毒性のあることを指摘している。

しかし, いつぼう, 消極的な報告もあり, 古屋ら<sup>9)</sup>は多くの臨床例調査から, KSM 投与中の BUN 上昇例は約 40% にみられたが, それは腎障害を想定しうるほどの上昇率ではなく, また, KSM を使えば使うほど, いくらかでも上昇するという現象は認められていない。大越ら<sup>7)</sup>も 21 例の上昇例から, これらは一概に KSM 投与の影響とは断定しにくいと報告している。

しかし, 今回の我々の成績から考えると, とくにマウスにおいて BUN が著明な上昇をみせたこと, また, ラットにおいては, 血清無機リンが第 II, III 群(♂, ♀)において軽度の増加をみせたことなどを併せ考察すると, KSM による腎排泄障害に基因して BUN の上昇と血清無機リンの増加が示されたものと思われる。

#### 6. 臓器重量について

今回の成績においては, 一定の傾向を得ることはできなかったが, これは実験動物の種属差, 性差, 或いは

KSM の投与量, 期間などの違いによるものと考えられる。

概してマウスにおいては, 腎重量の増加, 副腎重量の増加と減少, また, ラットにおいては肝重量の減少, 腎, 副腎重量の増加と減少などがみられた。

これについて, 松崎ら<sup>11)</sup>はラットに KSM 200 mg/kg (10 日間) 筋注で肝のうつ血性萎縮, 1,600 mg/kg の投与により肝萎縮を認め, 梅沢<sup>2)</sup>もラットに 1,600 mg/kg (8 日間) の注射で肝うつ血, 萎縮核の崩壊をみとめたが, この変化はラットの飢餓状態に依るものとしている。

#### 7. 病理組織所見

今回, 主として所見のみられたものは胃, 腸および腎であり, その他の臓器, 組織では著変はみられなかった。

胃, 腸固有層では, 好中球を主体とする細胞浸潤が主であったが, この変化は対照群にもみられたから, 必ずしも KSM 特有な所見とはいえない。しかし, KSM 長期連用によつては, 胃腸障害の起こる可能性を否定することはできない。

腎については, 既に多くの研究者から, それが高濃度に尿に排泄されることから, KSM による主病変が腎にあることを指摘されてきた。前記の松崎ら<sup>11)</sup>は, KSM 200 mg/kg をラットに 30 日および 100 日間投与した

Table 19. Weight shifting of the organs per 100g body weight of female rats fed with KSM diet for 3 months

Group	No.	Organ Body weight (g)	Liver (g)	Kidney (g)		Adrenal (mg)	
				L	R	L	R
Control	1	242	3.68	0.37	0.35	16.12	13.64
	2	285	2.16	0.35	0.35	10.53	10.53
	3	256	3.75	0.39	0.41	10.55	11.33
	4	252	3.61	0.40	0.42	13.49	13.10
	5	232	3.17	0.39	0.41	12.50	10.78
	6	243	3.52	0.39	0.37	16.05	13.58
	M	251.7	3.32±0.602	0.38±0.032	0.39±0.045	13.21±2.506	12.16±1.44
I	1	259	4.05	0.41	0.39	11.58	9.27
	2	240	4.36	0.38	0.40	10.83	12.50
	3	226	4.03	0.38	0.42	15.49	13.28
	4	228	3.95	0.35	0.35	8.77	8.33
	5	221	3.24	0.32	0.32	12.22	10.86
	6	209	3.21	0.31	0.43	10.05	13.40
	M	230.5	3.81±0.473	0.36±0.045	0.39±0.055	11.49±2.301	11.27±2.14
II	1	294	3.93	0.34	0.32	10.89	10.89
	2	279	3.91	0.36	0.36	12.90	11.49
	3	239	3.91	0.38	0.40	14.23	12.55
	4	301	3.24	0.38	0.37	14.62	13.30
	5	238	3.78	0.42	0.44	14.71	13.45
	6	224	2.86	0.36	0.38	12.95	12.50
	M	262.5	3.61±0.451	0.37±0.045	0.38±0.045	13.38±1.460	12.36±1.01
III	1	254	3.66	0.34	0.36	10.24	9.84
	2	262	3.97	0.40	0.38	11.45	11.45
	3	216	3.08	0.32	0.35	6.95	6.95
	4	233	3.63	0.39	0.43	9.87	12.88
	5	246	3.27	0.35	0.39	12.20	11.79
	6	257	3.44	0.35	0.35	10.90	10.51
	M	244.7	3.51±0.317	0.36±0.045	0.38±0.045	10.27±1.828	10.57±2.06

\* M : Mean

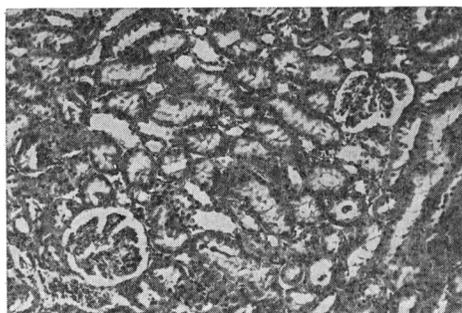


Plate 1

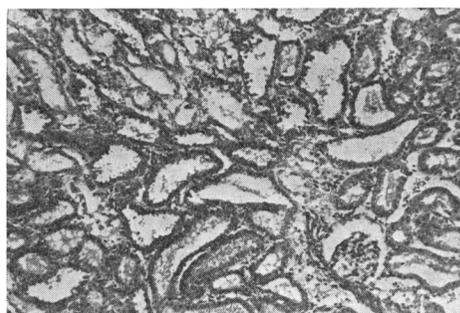


Plate 2

場合に、腎の褪色肥大変性、尿管上皮細胞の扁平化、或いは内腔拡張などがみられたと報告しているが、今回の我々の所見とはほぼ一致する。これについては梅沢<sup>2)</sup>も、ほぼ同様な所見を得、KSM の致死量に近い大量投与の場合にだけ腎毒性が現われること、また、腎以外の肝、脾などの萎縮は、KSM 基因の食欲不振による飢餓のためといひ、大量の KSM による死因は脱水 dehydration であると指摘している。

これらについて Y. UEDA<sup>10)</sup> は、KSM と腎機能との関連を詳細に研究し、すなわち、ラットに 200 mg/kg (7日間、或いはそれ以上)、或いはそれ以上投与すると、腎の髄質障害を惹起することは明らかであり、その理由として KSM が、高濃度に集合管から分泌されるためであり、この反証としては尿濃縮能の低下することがあげられるといっている。

今回の我々の実験成績においても、腎に著明な病変のみられたのは第Ⅳ群 (10,000 mg/kg) の場合であり、第Ⅰ-Ⅲ群 (10 mg/kg~1,000 mg/kg) の場合には、病変は認められないか、またはあつても軽度であつたこと、また、体重増加曲線についてみても、マウス、ラットいずれも第Ⅳ群を除いては、それが比較的順調であつたことなどを併せて考察すると、KSM 投与による腎毒性は、KSM の大量 (10,000 mg/kg) 投与の場合には免れないと考えられるが、少量 (10 mg/kg~1,000 mg/kg) 程度の投与の場合には重篤なものではないとみられる。

#### V. 結 語

今回、我々は KSM 塩酸塩を飼料に混入してマウス、ラットに3ヵ月間摂取させ、KSM の亜急性毒性について検討し、次のような結論を得た。

- 1) KSM 100 mg/kg 3ヵ月間の投与によつても、マウス、ラットの正常な発育は抑制されない。
- 2) 血液検査の成績から検討し、KSM が直接的に血液障害を招く可能性は極めて少ない。
- 3) 尿検査の結果、尿潜血、糖、蛋白、ケトン体などの著明な異常所見は認められない。
- 4) マウス、ラットに KSM 100 mg/kg 以上、3ヵ月間の投与によつて、肝障害が惹起されるものと考えられる。

5) BUN、血中無機リン測定成績および病理組織所見などから考察し、KSM 1,000 mg/kg 以上の投与により、マウス、ラットにおいては明らかな腎障害を招く。

6) 肉眼剖見ならびに病理組織所見などの結果からみて、KSM 100 mg/kg 以上投与の場合には、消化不良症状など何らかの消化管障害を招くことは否定できない。

以上の諸成績から考察し、マウス、ラットにおける KSM の3ヵ月間連続投与の際の最大安全量は 100 mg/kg/day 以下と推定する。

#### 文 献

- 1) 松崎明紀、吉田昭雄、中村浩一、小野寺邦介：Kasugamycin の毒性について。J. Antibiotics 21 : 131~152, 1968
- 2) 梅沢浜夫：Kasugamycin に関する基礎的知見。Chemotherapy 14 : 464~471, 1966
- 3) 古屋暁一、三沢 昶：内科領域における感染症 (尿路感染を除く) に対する Kasugamycin の効果。Chemotherapy 14 : 506~512, 1966
- 4) 松崎明紀、吉田昭雄、小野寺邦介、関野 実、田中宣江、浅野昌子：Kasugamycin に関する薬理学的研究。J. Antibiotics 21 : 206~220, 1968
- 5) 西浦常雄：Kasugamycin の吸収及び排泄。Chemotherapy 14 : 472~483, 1966
- 6) TAKEUCHI, T., ISHIZUKA, M., TAKAYAMA, H., KUREHA, K., HAMADA, M. & UMEZAWA, H. : Pharmacology of kasugamycin and the effect on *Pseudomonas* infection. J. Antibiotics, Ser. A 18 : 107~110, 1965
- 7) 大越正秋、川村 猛、鈴木恵三：Kasugamycin の尿路感染症における使用経験。Chemotherapy 15 : 255~258, 1967
- 8) 高安久雄、西浦常雄、横山 繁、山本隆司、寺脇良郎：Kasugamycin の緑膿菌尿路感染症に対する治験。治療 48 : 79~85, 1966
- 9) 北本 治、深谷一太、高山久郎、輪島豊子：カスガマイシンに関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 15 : 30~36, 1967
- 10) UEDA YASUSHI : Kasugamycin —with special reference to renal aspects—. Article was presented at the symposium on fundamental and clinical findings of kasugamycin at the 14th Annual Meeting of Japan Society of Chemotherapy at Kumamoto city on May 25, 1966, 49~60

## EXPERIMENTAL STUDIES ON SUBACUTE TOXICITY IN MICE AND RATS ORALLY GIVEN KASUGAMYCIN FOR 3 MONTHS

TEIJI IWAMI, MASANORI TAKAHASHI, RYOKO OSARI, NAOYOSHI MASAKI,  
YUKO KAJINO, KEN SONE and SHIRO WAKAI

Department of Pharmacology, Hirosaki University School of Medicine  
(Director : Prof. K. TSUNODA)

MASAMICHI KIMURA

First Department of Pathology, Hirosaki University School of Medicine  
(Director : Prof. K. SATOH)

### Abstract

It is well known that kasugamycin is an effective anti-rice blast drug with extremely low toxicity to rice, other plants, rats, dogs and monkeys, but the reports dealing with the subacute toxicity of this drug are few, especially in long term oral administration in experimental animals. The results of the experiment on this subject using mice and rats are as follows.

1) When this drug was administered at a dose less than 100 mg/kg for 3 months, no inhibitory signs were seen in normal growth of the animals.

2) The possibility that kasugamycin directly produced blood disturbance, was negligible.

3) The urine was normal through the experimental period.

4) It is undeniable that disturbances of the digestive tract including anorexia, and parenchymal disorder of the liver occurred at a dose more than 100 mg/kg.

5) At a dose more than 100 mg/kg, a marked BUN elevation, and a slight increase in serum inorganic phosphorus were seen, these results revealing clearly that the excretive disorder of the kidney was incited by the drug.

6) Three months' administration did not influence the weight of the liver, kidney, and adrenal.

7) In the animals given 10,000 mg/kg, serious damage of the kidney was noticed; that is, discolored cytoplasm of the epithelium of the tubulus cell and dilated lumen of the tubulus.

From these findings, it is conceivable that the oral maximal safety dose of the drug is less than 100 mg/kg/day; dosis in this range may not cause any lesion in man.